

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

116

Année 1917

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

VALIADIS Nestor

Né à Chio (Grèce), le 6 décembre 1886.

Externe des Hôpitaux:

LA

RÉACTIVATION BIOLOGIQUE

DE LA RÉACTION DE WASSERMANN

ÉTUDE CRITIQUE

Président : M. LETULLE, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1917

2

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1917

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

VALIADIS Nestor

Né à Chio (Grèce), le 6 décembre 1886.
Externe des Hôpitaux.

LA

RÉACTIVATION BIOLOGIQUE

DE LA RÉACTION DE WASSERMANN

ÉTUDE CRITIQUE



Président : M. LETULLE, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1917

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. N...

PROFESSEURS

Anatomie.	MM. NICOLAS
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	WEISS
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Pathologie médicale.	{ WIDAL
	{ TEISSIER
Pathologie chirurgicale.	LEJARS
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	AUGUSTE BROCA
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique.	P.
Hygiène.	CHANTEMESSE
Médecine légale.	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	N.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	DEBOVE
Clinique médicale.	{ N.
	{ GILBERT
	{ CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants.	N.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE DELBET
	QUENU
Clinique chirurgicale.	{ HARTMANN
	{ N.
Clinique ophthalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements.	{ COUVELAIRE
	{ RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.	MARFAN.

Agrévés en exercice

MM:			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (HENRI)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICART
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Σ' ΤΟΝ ΓΙΑΝΝΗ ΜΑΣ

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MA SŒUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LETULLE

Professeur à la Faculté de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Boucicaut.

Membre de l'Académie de Médecine.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERGERON

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Boucicaut.

Témoignage de profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DAIREAU

Médecin-Major de 1^{re} Classe.

*Qui montra toujours à notre égard
la plus grande bienveillance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR QUÉNU

MONSIEUR LE PROFESSEUR PINARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR POZZI

MONSIEUR LE DOCTEUR LENORMANT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

MONSIEUR LE DOCTEUR MOUCHET

Chirurgien des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAUDET

Chirurgien des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE DUVAL

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

MONSIEUR LE DOCTEUR JAYLE

Chef de Clinique gynécologique à l'Hôpital Broca.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
DE MONTPELLIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR FORGUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TÉDENAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEAUMEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE ROUVILLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ESTOR

MONSIEUR LE DOCTEUR MASSABUAU

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

PRÉFACE

Nous rendons grâce à Dieu qui a permis que ce jour solennel, jour de fête pour un humble étudiant, soit aussi un jour d'allégresse nationale.

Nous n'avons jamais douté de l'âme de notre patrie et nous avons toujours eu foi dans l'Idea, dans la grande Idée dont, nous autres, nous faisons notre religion, et qui constitue l'idéal suprême de la vie spirituelle de notre nation.

Pendant les funestes jours que nous avons traversés, quel est le patriote grec qui n'a pas ressenti la douleur de voir cet idéal mis en doute, même parmi certains de plus enthousiastes et de plus nobles philhellènes.

En exprimant leurs regrets d'avoir cru à une telle cause et de l'avoir défendue, ils faisaient résonner, d'une façon sinistre, dans nos oreilles, les paroles du dernier oracle de Delphes, adressé au roi :

Δαίδαλος κύδ' ἄ. Οὐκ ἐτι Φοῖβος ἔχει μάντιδα δάφνην.

Ὁ δὲ πᾶν λalέουσιν. Ἄπεσβετο Καλλιθέλαδον ὕδωρ.

Mais non ! Le feu sacré n'est pas éteint. Et maintenant que le cauchemar s'est évanoui, nous nous réjouissons dans l'espoir, pleins de confiance et pleins

d'amour pour l'âme de notre patrie, pour l'âme de l'Hellade, pour l'âme de la Grèce immortelle, de la Grèce martyre, de la Grèce renaissante et reconnaissante envers ses libérateurs.

Nous confondons dans le même amour notre seconde patrie, la France bien-aimée, la France éternelle, et nous souhaitons que leur idéal commun, qui est l'idéal de l'humanité, soit bientôt accompli.

INTRODUCTION

Le domaine de la syphilis va en s'élargissant sans cesse. Jadis limité au chancre, aux lésions secondaires cutanées ou muqueuses, il s'étendit bientôt aux lésions tertiaires, gommès de la peau, des muqueuses, du squelette, des viscères. Sous l'impulsion du Professeur Fournier, ce domaine primitif s'accrut. La syphilis nerveuse fut enfin connue. Avec une grande prudence, les syphiligraphes rangèrent, tout d'abord, le tabès, la paralysie générale parmi les affections para-syphilitiques, mais nous savons aujourd'hui que ces affections sont dues à l'action directe de tréponème pâle. Soupçonnée depuis longtemps, la syphilis des vaisseaux fut reconnue par les anatomo-pathologistes. On put bientôt affirmer la fréquence des artérites syphilitiques tertiaires et quaternaires. Nous savons désormais que les anévrysmes de l'aorte, que la plupart des aortites, que les artérites des vaisseaux de l'encéphale, provocatrices des hémorragies cérébrales sont, très souvent, sous la dépendance de la vérole. Aujourd'hui enfin, la syphilis des viscères est de mieux en mieux connue et l'on s'aperçoit de plus en plus que nombre de myocardites

chroniques, de néphrites, d'hépatites, sont, elles aussi, les suites des méfaits du microbe de Schaudinn.

La clinique et l'anatomie pathologique ont, l'une et l'autre, largement contribué à cet élargissement progressif du domaine, jadis singulièrement restreint, de la vérole. Mais elles ont été grandement aidées par les méthodes nouvelles du laboratoire.

Sans doute la recherche directe du tréponème pâle, seul procédé de diagnostic certain, est trop souvent décevante dans les lésions tardives de la syphilis.

Mais la réaction de Wassermann a permis, en bien des cas, de mieux montrer quelle part importante la syphilis peut avoir dans la genèse de telle ou telle affection chronique. De nombreux travaux récents, au premier rang desquels nous citerons ceux de M. le Professeur Letulle et de M. Bergeron, ont fait connaître la fréquence des réactions de Wassermann positives au cours de maintes affections du système nerveux, du cœur, des vaisseaux, du foie, des reins. Ces travaux ont contribué à rendre plus hardis les cliniciens qui hésitaient parfois à faire à la vérole une part suffisamment large dans la genèse de ces altérations chroniques des viscères; ils ont appuyé les affirmations des anatomopathologistes qui, bien souvent, reconnaissaient dans les lésions qu'ils étudiaient la signature même de la syphilis.

Il y a donc un intérêt réel à perfectionner la technique de la réaction de Wassermann, à la rendre de plus en plus sérieuse. Ces méthodes à la fois plus sim-

ples, et soi-disant plus parfaites, comportent des causes d'erreur manifestes. Elles ont certainement contribué à jeter sur la réaction de Wassermann, dans l'esprit de quelques-uns, une certaine défaveur parfaitement imméritée. Nous croyons qu'il convient de ne jamais les employer sans les soumettre à des examens de contrôle qui les rendent alors plus compliqués encore que la méthode primitive de sérodiagnostic de la syphilis.

Le clinicien cependant trouve pénible de renoncer à ce signe précieux qu'est le sérodiagnostic de la syphilis, lorsqu'il se trouve en présence d'un cas qui lui semble imputable à la vérole. Il regrette que la réaction de Wassermann soit négative. Il est moins assuré du diagnostic étiologique parce que le laboratoire n'a pas répondu à son attente. Plutôt alors que d'adopter des procédés dont la valeur est, nous venons de le dire, contestable, il fera bien de recourir à la *réactivation biologique de la réaction de Wassermann*.

On sait que l'on donne ce nom au fait que la réaction de Wassermann, parfois négative chez certains syphilitiques, redevient positive sous l'influence d'un début de traitement arsenical ou mercuriel. Nous avons justement le propos de faire, dans ce travail, l'étude critique de cette réactivation; mais nous croyons utile, avant d'entreprendre cette étude, de rappeler rapidement, sans appuyer sur les détails techniques eux-mêmes, les principes sur lesquels se trouve basée la réaction de Wassermann. Nous indiquerons en passant pour quels motifs nous sommes restés fidèles à la

méthode primitive; écartant résolument tous les procédés simplifiés, et soi-disant plus sensibles.

Dans un second chapitre nous entreprendrons de raconter l'histoire, encore brève, de la réactivation biologique de la réaction de Wassermann. Nous montrerons comment cette réactivation avait été entrevue par certains auteurs qui, loin d'en comprendre la valeur, la considèrent comme une cause de discrédit pour le sérodiagnostic de la syphilis. Nous verrons comment sous l'impulsion de M. Milian et de ses élèves, la réactivation du Wassermann fut systématiquement étudiée.

Nous chercherons ensuite les meilleurs procédés de réactivation et nous insisterons plus particulièrement sur les *injections de soufre et de mercure colloïdal* que nous avons nous-même employées après MM. Bergeron et Jouffray.

Enfin, en terminant ce travail, nous relaterons les objections faites à la réactivation du Wassermann dans ces tous derniers temps et nous apporterons notre modeste part personnelle à la réfutation des arguments qui ont été élevés contre cette méthode.

Qu'il nous soit permis d'adresser ici l'expression de notre profonde reconnaissance à M. le Dr Bergeron chef de Laboratoire à l'Hôpital Boucicaut, pour le précieux concours qu'il nous a prodigué avec la plus grande bienveillance et la plus grande noblesse.

CHAPITRE PREMIER

Quelques observations sur la Réaction de Wassermann elle-même.

Quelle que soit l'opinion que l'on puisse avoir sur la réaction de Wassermann, il est certain que celle-ci est historiquement basée sur le phénomène de Bordet et Gengou. Ce phénomène est le suivant :

Lorsqu'on introduit par effraction dans le corps d'un mammifère, une albumine provenant d'une espèce étrangère, on détermine l'apparition dans le sang de l'animal injecté d'une propriété nouvelle. Ce sang devient capable, même *in vitro*, d'annihiler les effets ou de détruire l'albumine injectée. On convient de rapporter cette propriété nouvelle à la formation dans le sang d'une substance jusqu'ici non isolée, à laquelle on donne le nom d'*anticorps*. L'albumine qui a déterminé l'apparition de l'anticorps est appelée *antigène*. Cet antigène peut être une albumine isolée, ou bien une cellule ou même une bactérie.

L'exemple classique, que nous reprendrons après les auteurs, est celui des hémolysines ou anticorps hémolytiques.

Lorsqu'on injecte à doses ménagées et plusieurs fois

répétées des globules rouges de mouton à un lapin, le sérum sanguin de ce lapin devient capable de détruire, d'hémolyser *in vitro* les globules rouges du mouton dans un milieu formé d'eau salée rigoureusement isotonique. On dit du sérum de ce lapin qu'il est un *sérum anti-mouton*. Mais il suffit de chauffer à 56° pendant une demi-heure le sérum du lapin anti-mouton pour que ce sérum ne puisse plus hémolyser les hématies de mouton. On dit encore que le chauffage à 56° a *inactivé* le sérum du lapin.

Toutefois, il suffit d'ajouter au mélange hématies de mouton-sérum inactivé de lapin anti-mouton, une trace d'un sérum sanguin frais, d'un animal quelconque, par exemple d'un cobaye, pour que l'hémolyse se produise, bien que le sérum du cobaye soit à lui seul parfaitement incapable d'amener cette même hémolyse.

Reprenons l'expérience : mettons en présence, dans une enceinte contenant de l'eau salée isotonique, une dose convenable de sérum inactivé de lapin anti-mouton et de globules rouges de mouton. Centrifugeons et décantons le liquide. Nous pouvons désormais ajouter dans ce liquide une dose quelconque d'hématies de mouton et de sérum frais de cobaye sans produire d'hémolyse.

Enfin, un sérum inactivé de lapin anti-mouton, même additionné d'une dose quelconque de sérum frais sera toujours incapable d'hémolyser des globules rouges d'une espèce autre que le mouton.

On s'est cru en droit de donner de ces faits l'explication théorique qui suit.

Le sérum d'un animal, préparé contre un antigène déterminé contient un anticorps formé de deux substances différentes. Une première, rigoureusement spécifique qui n'est pas détruite par le chauffage à 56°, et une deuxième, non spécifique et qui préexiste d'ailleurs dans tous les sérums et que détruit le chauffage à 56°. L'anticorps spécifique et qui résiste à l'action de la chaleur, mis en présence de l'antigène correspondant se fixe avec force sur celui-ci et le rend alors sensible à l'action destructrice de la seconde substance. Nous nommerons la première substance, *ambocepteur* ou *sensibilisatrice*, la seconde *complément* ou *aléxine*.

En somme le complément ou aléxine ne peut se fixer sur l'antigène pour en assurer la destruction (l'hémolyse) que par l'intermédiaire obligatoire de l'ambocepteur ou sensibilisatrice.

Aux antigènes hématies correspondent les sensibilisatrices hémolytiques du sérum, aux antigènes microbiens correspondent les sensibilisatrices bactériolytiques du sérum.

Malheureusement l'effet des bactériolysines n'est pas toujours visible même après l'addition du complément. Mais on a trouvé un moyen indirect de rendre sensible à nos yeux l'action de ces anticorps. Ce moyen est le suivant :

Dans une enceinte, contenant une quantité convenable de sérum physiologique, on ajoute successivement l'antigène bactérien, la sensibilisatrice correspondante du sérum et du complément représenté par une trace

de sérum frais de cobaye. On porte le tout à l'étuve pendant une heure.

L'antigène et le complément se fixent sur la sensibilisatrice si bien que le milieu ne contient plus, si les proportions étaient ménagées, ni antigène, ni sensibilisatrice, ni complément *libre*. Mais aucune modification de l'aspect ne le montre à nos yeux. Il suffit cependant d'ajouter au mélange des hématies et leur sensibilisatrice correspondante. Ces deux substances se fixeront bien l'une sur l'autre, mais faute de complément libre l'hémolyse ne se produit pas même après un séjour d'une heure à l'étuve. Cette absence d'hémolyse, dans le deuxième temps de la réaction, témoigne ainsi de la réalité de la fixation du complément, lors du premier temps, sur le complexe antigène bactérien et sensibilisatrice bactériolytique.

Mais si, au lieu du sérum d'un animal préparé par des injections de l'antigène bactérien employé, on avait, dans le premier temps de la réaction, introduit le sérum d'un animal neuf, ce sérum n'aurait pas contenu de sensibilisatrice correspondante, et faute de l'intermédiaire nécessaire de cette substance, l'antigène n'aurait pu fixer le complément.

Celui-ci serait donc resté libre dans le milieu. Au moment de l'adjonction des hématies et de leur sensibilisatrice correspondante, ce complément encore libre se fixe sur ce nouveau complexe et assure l'hémolyse des globules rouges. Cette hémolyse témoigne de l'absence de la fixation du complément dans le premier temps de la réaction.

On conçoit aisément qu'on soit ainsi en possession d'une méthode qui permette de déterminer si un sérum quelconque contient ou ne contient pas la sensibilisatrice d'un antigène déterminé. Si le sérum contient la sensibilisatrice correspondante et provient par conséquent d'un être infecté par le microbe, l'hémolyse ne se produit pas ; si ce sérum ne contient pas la sensibilisatrice, l'hémolyse se produira au contraire.

La réaction de Wassermann n'est que l'application à la syphilis de ces données générales.

On s'est trouvé pour la syphilis, en présence d'une grave difficulté qui pèse encore lourdement sur la réaction de Wassermann. Il n'existe pas de véritable antigène syphilitique. Les cultures pures de tréponème Schaudinn n'existaient pas lorsque Wassermann imagina la réaction qui a gardé son nom. Ces cultures sont aujourd'hui encore si délicates à obtenir qu'elles ne peuvent fournir un antigène sur lequel on puisse compter.

Wassermann eut l'idée d'employer comme antigène un extrait de foie de fœtus hérédosyphilitique. Cet organe, on le sait, fourmille de tréponèmes pâles lorsque la vérole du fœtus est bien avérée. Il contient donc certainement des anticorps syphilitiques, mais il contient aussi tous les produits issus de cellules hépatiques et qui sont, sans aucun doute, une cause de gêne pour la réaction elle-même.

Wassermann employa d'abord l'extrait aqueux du foie. On emploie actuellement l'extrait alcoolique largement dilué dans l'eau physiologique, à raison d'une

partie d'extrait alcoolique pour 15 ou 20 parties de sérum. Cet antigène doit être éprouvé avant l'emploi, vis-à-vis d'au moins 50 sérum de syphilitiques secondaires florides non traités et fournir autant de réactions de Wassermann nettement positives.

L'anticorps est représenté par du sérum du malade chauffé à 56° et par conséquent inactivé. Le complément est fourni par du sérum frais de cobaye. Le couple hémolytique est constitué par un sérum chauffé, convenablement dilué dans l'eau physiologique, du lapin anti-mouton et par une dilution au dixième dans l'eau physiologique de globules rouges du mouton.

Tous ces produits devront être rigoureusement titrés avant chaque expérience. On s'assurera chaque fois :

1° Que l'antigène, aux doses employées, ne provoque ni n'empêche à lui seul l'hémolyse : il arrive, en effet, qu'en raison de sa complexité et de sa richesse en produits organiques, l'extrait de foie entraîne, à lui seul, l'hémolyse si l'on vient à se servir d'une quantité trop grande.

2° Que le complément n'amène pas, à lui seul, l'hémolyse, en l'absence de la sensibilisatrice hémolytique (sérum du lapin anti-mouton).

3° Que le sérum du malade, à lui seul, ne produit ni n'empêche l'hémolyse.

4° On déterminera la dose minima du complément nécessaire pour provoquer l'hémolyse en présence d'un excès d'hémolysine (sérum anti-mouton) et l'on se tiendra rigoureusement à cette dose.

5° On déterminera de même la dose minima d'hémo-

lysine nécessaire pour provoquer l'hémolyse, en présence d'un excès de complément (sérum frais de cobaye) et l'on se servira toujours d'une quantité au moins deux fois supérieure à la dose ainsi déterminée. Car, un excès de sensibilisatrice hémolytique doit être sans action si le complément est bien fixé.

Enfin, on comparera toujours le ou les sérums en expérience avec un sérum sûrement syphilitique et un autre sérum sûrement non syphilitique.

A la fin de la réaction, l'hémolyse totale des globules rouges témoignera que la réaction est négative, que le sérum humain employé ne provient pas d'un syphilitique. Tout au contraire, l'absence totale de l'hémolyse signifiera que la réaction de Wassermann est positive, que le sérum humain provient bien d'un syphilitique. Les hémolyses incomplètes signifieront que le sérum humain employé contient une quantité minime d'anti corps syphilitiques. Mais en présence d'une réaction semblable on devra se montrer très réservé avant d'affirmer que le malade est atteint de syphilis. On ne pourra porter le diagnostic ferme vérolique que si plus de la moitié des globules rouges ont été préservés de l'hémolyse.

Nous n'insisterons pas davantage, et l'on trouvera dans les traités ou précis spéciaux tous les détails de technique, toutes les doses nécessaires pour faire une bonne réaction de Wassermann. Nous avons simplement tenu à rappeler ici les principes directeurs de la méthode et à indiquer de quelle manière nous avons toujours procédé dans nos recherches personnelles de

réactivation biologique de la réaction de Wassermann.

Nous nous sommes montré, on peut le voir, très sévère à tous points de vue. Nous avons, dans tous les cas, particulièrement tenu (nous insistons à dessein sur ce point) à employer une dose élevée d'hémolysine, comme le conseille, depuis longtemps, le Professeur Calmette pour toute déviation du complément.

Nous sommes persuadés qu'appliquée au séro-diagnostic de la syphilis cette manière de faire, que nous avons empruntée à la pratique personnelle du Docteur Bergeron, au laboratoire de l'hôpital Boucicaut, met à l'abri des *fausses réactions de Wassermann*. Ce sont ces fausses réactions qui ont, nous le verrons en terminant, induit en erreur certains auteurs en leur faisant admettre qu'il était possible de déterminer des Wassermann positifs par l'injection aux malades de quelques doses de métaux colloïdaux.

Nous nous sommes, en outre, strictement refusé à employer les méthodes de Hecht, de Bauer, dérivées du Wassermann. Ces méthodes sont basées sur le fait que le sérum humain, non chauffé, contient suffisamment de compléments pour éviter l'injection de sérum frais de cobaye et suffisamment d'hémolysine anti-mouton naturelle pour éviter l'introduction de la sensibilisatrice hémolytique (sérum de lapin anti-mouton). Il est parfaitement exact que le sérum humain contient presque toujours une hémolysine naturelle vis-à-vis des hématies de mouton. Mais la quantité de cette hémolysine est extrêmement variable, elle est rarement élevée et nous l'avons déjà dit, il y a toujours avantage pour éviter

toute cause d'erreur, à employer un excès connu de sensibilisatrice hémolytique. Enfin le pouvoir alexine ou complément vive du sérum humain frais est très variable aussi, non seulement d'homme à homme, mais encore chez le même individu et selon des conditions mal déterminées.

On ne saurait donc employer le complément et l'hémolysine naturelle du sérum humain qu'après avoir strictement dosé l'une et l'autre dans chacun de sérums employés. Il en résulte alors que, loin d'être simplifiée, la réaction de Wassermann devient encore plus compliquée.

Sans doute, les anticorps contenus dans le sérum non chauffé sont, peut-être, un peu plus actifs que les anticorps contenus dans le sérum chauffé. Cependant les essais faits dans ce sens au laboratoire de l'hôpital Boucicaut ne donnent pas une différence bien grande et qui en justifie l'emploi.

Nous ne pouvons terminer ce chapitre sans dire quelques mots des objections de principe qui ont été faites à la réaction de Wassermann, car il est bien évident que si cette réaction est dépourvue de valeur il est tout à fait inutile de s'efforcer de la réactiver.

On a reproché à la réaction de Wassermann de n'être pas spécifique, de n'être pas, en tout cas, une réaction de déviation de complément. On en voit la preuve dans le fait que l'antigène initial de Wassermann, formé par un extrait de foie d'hérédosyphilitiques peut être remplacé par un extrait de foie normal ou encore par un extrait de cœur. M. Desmoulières a même pu composer

un excellent antigène qui ne comporte plus aucun extrait d'organe.

A vrai dire nous ignorons totalement la nature vraie du phénomène de Bordet et Gengou ; personne jusqu'ici n'a pu isoler la *substance antigène*, la *substance sensibilisatrice*, la *substance complément*. Sont-ce des corps particuliers, sont-ce des états spéciaux des substances lipoidiques ou albumines normales, du sérum des hématies ou des microbes, nous n'en savons rien.

Nous constatons seulement que le sérum des syphilitiques, mis en présence d'un extrait de foie hérédosyphilitique ou d'un extrait de cœur ou de foie normal, ou bien encore du complexe lipoidique de M. Desmoulières, ne se comporte pas comme le sérum d'un homme normal, d'un pneumonique, d'un typhique, etc. etc. ; ceci est bien le point important.

La réaction de Wassermann, convenablement pratiquée est actuellement toujours *positive* à la fin de la période primaire et durant la période secondaire floride de la syphilis non traitée. Elle est toujours négative chez les non syphilitiques du moins, quand on ne se trouve pas en présence de la période aiguë d'autres maladies à spirilles, ou à protozoaires (pian, paludisme aigu, peut-être scarlatine). Elle est donc un procédé de diagnostic légitime, à nos yeux, même si elle ne peut être considérée comme un véritable phénomène de Bordet et Gengou. On est en droit de lui reprocher de n'être pas assez souvent positive au cours de la période tertiaire de la syphilis en évolution active, et ceci est exact puisqu'elle donne alors au moins 20 à 25 p. 100

de résultats négatifs. Elle manque plus souvent encore au cours de la syphilis latente. C'est précisément la raison pour laquelle nous croyons qu'il est juste de tenter la réactivation du Wassermann chaque fois que cette réaction a donné un résultat négatif, en dépit des présomptions plus ou moins graves que fournissait la clinique.

CHAPITRE II

Historique de la réactivation de la réaction de Wassermann.

L'histoire de la réactivation biologique de la réaction de Wassermann est courte. Elle s'ouvre en 1910. Un auteur allemand, Gennerich, de Kiel, publia quelques lignes dans la *Medicinische Klinik*, 1910, sur la provocation de la réaction de Wassermann par l'injection de Salvarsan. Mais il ne parut attacher qu'une importance minime à son observation et il ne reprit la question qu'après que les communications françaises sur la réactivation eurent vu le jour.

C'est à M. Milian qu'est due la connaissance initiale de la réactivation de la réaction de Wassermann. Il l'a découverte et l'étudia dans toute une série de communications qui parurent en décembre 1910 dans le *Bulletin de la Société française de Dermatologie*; en mars et en juillet 1911 dans le même bulletin; enfin en août 1911 dans le *Paris Médical*. Ces divers travaux furent réunis et coordonnés dans une communication à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* à la date du 29 décembre 1911.

Auparavant, on trouve, en parcourant les statistiques de réactions de Wassermann, des allusions vagues au réveil de la réaction sous l'influence du traitement arsenical ou hydrargyrique. Les auteurs qui firent ces remarques n'en comprirent pas l'intérêt, et tandis que les uns incriminaient la réaction de Wassermann elle-même et la considéraient un peu comme une réaction de hasard, tantôt positive, tantôt négative, les autres s'en prenaient au traitement et accusaient volontiers les arsenicaux d'exacerber la maladie qu'ils avaient la prétention de guérir.

Faire apparaître la réaction de Wassermann par le traitement, c'est, écrit M. Milian, ce que l'on peut appeler *la réactivation biologique de la réaction de Wassermann*. M. Milian a coutume de provoquer cette réaction par une injection intraveineuse de Salvarsan et il ne lui a pas paru que la question de dose eût une importance primordiale. Nous verrons cependant, plus tard, qu'un traitement trop prolongé et trop énergique amène, peu à peu, de nouveau la disparition du Wassermann.

Dans ses travaux, M. Milian reconnaît volontiers que l'injection intra veineuse de Salvarsan n'est pas le seul moyen que nous ayons de provoquer la réactivation. Un traitement hydrargyrique peut conduire au même résultat, et l'inventeur de la réactivation en donne lui-même des exemples probants. Mais il lui a semblé que l'hectine et même le mercure provoquaient, d'une manière moins constante et moins précise, le processus de réactivation. Nous verrons, au cours de ce

travail, que *les injections de soufre et de mercure colloïdal* sont, au contraire, un excellent moyen de produire ce phénomène. Aux yeux de certains syphiligraphes, ces injections auront en outre l'avantage de ne pas utiliser, dans un but de diagnostic tout autant que de traitement, le salvarsan, dont ils estiment l'usage dangereux, à tort ou à raison, nous n'avons pas à l'envisager ici.

Dans sa communication à la Société médicale des Hôpitaux, M. Milian, donne une statistique très étendue des cas qu'il a soumis à la réactivation.

Certains de ses malades en étaient à la période *primaire* de la maladie. Traités dès l'apparition du chancre, leur réaction de Wassermann se trouvait alors encore négative. Elle devint positive au cours du traitement. Mais comme il faut bien que la réaction de Wassermann apparaisse à un moment donné, c'est à peine si l'on peut dire qu'il s'est agi là d'une réactivation véritable.

Plus intéressants sont les cas de 11 porteurs de chancres, traités par la méthode dite alors de stérilisation (c'est-à-dire par 4 injections de 606); la réaction de Wassermann de ces malades était négative plusieurs mois plus tard, après cessation de tout traitement. Ils furent alors soumis à la réactivation. Trois d'entre eux, réagirent positivement. L'auteur croit que les huit autres, chez qui la réactivation fut négative, étaient guéris. Nous pensons qu'aujourd'hui on serait peut-être moins assuré de la solidité de cette guérison.

M. Milian tenta, nous dit-il dans sa communication

de décembre 1911, à la Société médicale, 21 fois la réactivation de syphilitiques parvenus à la période secondaire ; 9 fois il échoua mais 6 d'entre ces sujets étaient en plein traitement mercuriel ou venaient d'être traités activement par le 606.

Sur les 12 autres cas positifs la réactivation fut constatée 11 fois avant le 13^e jour qui suivit l'injection d'épreuve. Une seule fois, dit l'auteur, la réactivation fut constatée le 22^e jour, mais aucune prise du sang ne fut faite avant ce 22^e jour et il est vraisemblable que la réactivation existait avant ce délai. 3 fois la réaction fut positive totale d'emblée ; les autres fois elle fut progressive, elle se maintint même partielle 4 fois. La durée de la réactivation ne dépassa jamais trois mois et fut en moyenne d'une vingtaine de jours.

99 essais de réactivation furent tentés à la période *tertiaire*, et ce fut, à coup sûr, de beaucoup les plus intéressants. 54 furent positifs et 41, soit 44 pour 100, furent négatifs.

La date de l'apparition de la réactivation fut variable. On la constate 16 fois avant le 5^e jour, 12 fois entre le 5^e et le 10^e, 12 fois entre le 10^e et le 15^e, 8 fois entre le 15^e et le 20^e, 5 fois entre le 20^e et le 25^e, 4 fois entre le 25^e et le 30^e.

« Mais, ajoute Milian, « cela ne veut pas dire que
« la date d'apparition de la réactivation est certaine-
« ment comprise entre ces échéances, car bien souvent
« le premier examen était fait trop loin de la réaction
« d'épreuve pour que nous puissions affirmer en toute
« sécurité la période d'apparition de la réaction ».

Nous ne pouvons donc fixer en toute sûreté, faute d'examens suffisamment sérieux (ce qui est le fait des malades, irréguliers à venir à cause de leurs occupations habituelles), le moment où se fait le plus ordinairement cette réactivation.

Mais il nous faut faire cette double remarque que la réaction est *souvent très précoce*, se manifestant avec une très grande fréquence dès le 5^e jour. Nous l'avons observée aux 2^e, 3^e, 4^e jours. Et généralement ces réactivations précoces sont courtes, ne durant que quelques jours, parfois quatre ou cinq seulement, ce qui indique la nécessité de faire une première récolte peu de temps après l'injection.

L'apparition est très fréquente au 15^e jour, mais il faut savoir aussi que l'apparition de la réaction est quelquefois très tardive. Cela est rare il est vrai, mais pourtant possible. Nous l'avons vue apparaître après le 14^e jour (N^o 12), après le 15^e jour (N^o 25).

L'apparition de la réactivation est généralement brusque, passant du jour au lendemain du 0 au 3^e degré. Ces ascensions sont souvent lentes.

La réactivation peut être *partielle* + ou ++ et se maintenir telle pendant toute sa durée.

Elle peut être obtenue très longtemps après le chancre (5, 10, 15, 20, 25 ans), alors que la 'syphilis' serait restée silencieuse pendant tout ce temps.

La durée de la réactivation est extrêmement variable, quelquefois de quelques jours, parfois de plusieurs mois. Elle est généralement « inversement proportionnelle à la durée du traitement suivi ».

M. Milian estime qu'en somme la proportion des cas de réaction de Wassermann négatifs, au cours de la syphilis tertiaire, qui est d'environ 20 p. 100 tombe à 3 ou 4 p. 100 après la réactivation, et, pour témoigner de la grande valeur diagnostique du procédé il donne le bel exemple que voici :

« Je voyais récemment une jeune dame dépourvue de tout antécédent spécifique, ayant eu trois enfants bien portants dont le dernier avait 2 ans 1 2, atteinte d'une lésion médullaire ascendante, paraplégie presque complète et parésie des membres supérieurs. Elle consulta un neurologiste des plus compétents, qui, malgré l'absence d'antécédent, porta le diagnostic de syphilis médullaire, parce que le mari avait eu la syphilis, et prescrivit des injections de biiodure. Malgré ce traitement, les phénomènes nerveux prirent de l'extension. Le médecin traitant, devant cet échec de la médication, me pria de venir voir la malade, doutant que la syphilis fût bien en cause, car les phénomènes nerveux s'étaient développés, pendant la convalescence des oreillons.

La réaction de Wassermann fut négative chez cette femme. Une injection intra-veineuse de 0 gr. 40 de Salvarsan fut faite.

Les phénomènes nerveux s'améliorèrent rapidement et le 13^e jour la réaction devint positive. On avait ainsi la preuve, jusque là bien incertaine, qu'il s'agissait d'une myélopathie syphilitique. »

M. Milian a obtenu 43 cas de non réactivations. Mais sur ce nombre, dit-il, 16 doivent être éliminés, comme ayant été insuffisants c'est-à-dire n'ayant com-

porté qu'une seule réaction de Wassermann, faite le plus souvent à une époque qui n'était pas favorable à en juger par l'expérience ultérieure.

Parmi les 27 non réactivations qui subsistent, 11 fois l'épreuve a été tentée sur des syphilitiques qui venaient d'être longuement traités. Il ne faut donc pratiquer l'injection d'épreuve qu'à une longue distance de tout traitement antérieur.

Enfin un certain nombre de syphilitiques avérés n'ont jamais de réaction de Wassermann positive. Il est bien certain que chez de tels individus toute tentative de réactivation restera illusoire.

Les cas de syphilis héréditaire qui furent soumis par M. Milian à la réactivation sont, au point de vue du diagnostic, extrêmement intéressants.

Voici, dans ses grandes lignes, le contenu de ce paragraphe de la communication faite en décembre 1911 à la Société médicale des hôpitaux.

« Ils s'est agi dans la syphilis héréditaire de réactivations rapides dès le 5^e jour pour les uns, tardives pour les autres, d'une longue durée également comme pour la syphilis tertiaire. Je ne saurais trop insister sur le grand intérêt diagnostic de cette réactivation. En voici un exemple intéressant qui montre dans quelles conditions extraordinaires de latence peuvent exister la syphilis et la réaction de Wassermann, chez certains individus. Je voyais un jeune homme de 25 ans, bien constitué, d'excellente apparence, occupant dans une grande administration une place nécessitant une certaine intelligence. Il venait d'avoir pour la première fois de sa vie

deux attaques d'épilepsie en un mois. Il m'était envoyé par son père qui m'écrivait : « Serait-ce là de la syphilis héréditaire? Mon fils n'a jamais présenté d'accident : il est venu à terme, n'a jamais été malade et n'a jamais fait aucun traitement, mais moi, son père, j'ai eu la syphilis six ans avant sa naissance ».

« Le jeune homme ne présentait pas grand stigmate de syphilis héréditaire; il avait seulement les oreilles un peu volumineuses et le teint un peu terreux. Or, chez ce jeune homme dépourvu de tout accident syphilitique, chez lequel la ponction lombaire ne révélait aucune lymphocytose, qui n'avait jamais fait le moindre traitement, la réaction de Wassermann était négative, mais devint positive 12 jours après une injection intra-veineuse de « 606 ».

« L'observation de Carp... (Obs. II), présente un intérêt autre, car il s'agit d'une jeune fille de 23 ans, atteinte de dystrophies osseuses, variées, intermédiaires entre le rachitisme et l'achondroplasie.

« Elle présentait quelques vagues stigmates d'hérédosyphilis, insuffisants assurément pour affirmer cette diathèse et pour de là inférer que la dystrophie osseuse pouvait être rattachée à l'hérédosyphilis. La réaction de Wassermann était négative. »

« Une injection intra-veineuse de 0 gr. 30 de « 606 » fut faite le 12 juillet. 2 jours après, elle était encore négative. 4 jours après, le 16, elle était positive au 2^e degré, se maintenait à ce taux les 6^e et 8^e jours et passait au 3^e degré le 22 juillet, c'est-à-dire au 10^e jour. Il est remarquable de constater que jamais cette jeune

filles ne présenta d'accidents syphilitiques, qu'elle ne fut jamais considérée comme hérédo-syphilitique et que dès lors elle ne fit à aucune période de sa vie le moindre traitement spécifique. Il faut noter qu'on ne peut incriminer en aucune façon la syphilis acquise, cette jeune fille difforme étant encore vierge. »

Mais si au point de vue du diagnostic la réactivation du Wassermann a son importance, elle n'en a pas moins aussi au point de vue de la connaissance de la guérison. Nous en trouvons le bel exemple que voici dans un des travaux de Milian.

« En janvier 1910, je voyais un médecin de 45 ans qui me tenait ce langage : « J'ai eu la syphilis à 20 ans. J'ai eu de la roséole, quelques plaques muqueuses de la bouche pendant la première année et c'est tout. Je me suis soigné sérieusement pendant 5 ans et depuis je n'ai plus absorbé aucune médication, car je n'ai plus jamais présenté d'accidents. Puis-je me considérer comme guéri et puis-je me marier? »

« Faisons la réaction de Wassermann, répondis-je. Elle fut négative. « Alors, s'écria-t-il, rien à faire. Pas de traitement à reprendre! » « Faisons la réaction d'épreuve! » répondis-je.

Le 6 février 1911 une injection de 0,30 de « 606 » fut faite à ce médecin.

Le 9 février, la réaction était positive partielle. + Le 13 février, + + + et ne devint négative que le 17 mai 1911. Quatre injections intra-veineuses à dose croissante furent pratiquées en février 1911. Malgré ce traitement, la réaction reparut positive le 19 juin. »

Enfin, et très justement, M. Milian insiste sur ce que la réactivation de la réaction de Wassermann est strictement spécifique. Elle n'apparaît pas dans d'autres maladies lorsqu'on traite ces affections par le traitement qui leur est propre, par exemple quand on soigne un sporotrichosique par l'iodure à hautes doses.

L'analyse détaillée que nous venons de faire des travaux de l'inventeur de la méthode nous permettra d'être plus bref sur les travaux subséquents.

MM. Nicolas et Chavret, de Lyon, étudièrent, à leur tour la réactivation de la réaction de Wassermann. Leur statistique est moins étendue que la précédente. Leur pourcentage de réactivations fut moins élevé que celui de M. Milian.

M. Daunay étudia, en avril 1912, la réactivation de la réaction de Wassermann dans ses rapports avec la syphilis héréditaire et les lois de Coller et de Profeta.

On sait que la première de ces lois peut être formulée de la manière suivante : L'enfant procréé syphilitique par son père n'infecte jamais sa mère, saine en apparence.

La deuxième loi peut s'énoncer comme il suit : Un enfant sain, né d'une femme syphilitique, ne peut pas être contagionné ni par l'allaitement ni par les baisers de sa mère.

Le plus souvent ces femmes et ces enfants, sains d'apparence, ne donnent pas spontanément une réaction de Wassermann positive. Mais en pratiquant la réactivation, Daunay obtint les résultats suivants sur des femmes saines en apparence, ayant donné naissance à

des enfants nettement syphilitiques (macérés, gros foie, présence de spirilles) : sur 7 femmes examinées dans ces conditions il obtint 2 réactivations positives, 2 résultats positifs partiels, douteux par conséquent, et 2 réactivations négatives.

Daunay n'osa pas cependant affirmer que la syphilis du fœtus est due à la syphilis maternelle, et il reste sur la réserve la plus grande, à ce sujet. Nous nous croyons cependant en droit d'admettre que cette syphilis maternelle doit bien entrer en ligne de cause pour expliquer la vérole de l'enfant.

Un peu plus tard, M. Renaud, sous l'impulsion de son maître Milian, étudie plus particulièrement la réactivation de la réaction de Wassermann dans la syphilis héréditaire tardive et fit de ce sujet le thème de son travail inaugural.

Sur 16 essais de réactivation il obtint 12 résultats positifs et 4 négatifs. La réactivation, écrit-il, a été constatée quatre fois entre le 4^e et le 7^e jour, une fois le 10^e jour, six fois entre le 17^e et le 23^e jour, une fois le 40^e jour. Cela ne veut pas dire que la date d'apparition de la réactivation est certainement comprise entre ces échéances; pour fixer avec certitude le moment où se fait la réactivation, il est nécessaire de faire des examens sérieux; nous l'avons fait dans la mesure du possible, mais bien souvent les malades ont été irréguliers à venir.

Parmi ces réactivations, trois furent obtenues avec de l'hectargyre, des pilules de Dupuytren ou de la solution biiodurée; toutes les autres furent obtenues avec le

salvarsan, et la succession des injections, par suite la dose de « 606 », ne paraît pas influencer la date d'apparition de la réactivation; celle-ci apparut après une injection intra-veineuse de 20 et de 30 centigrammes.

Dans 6 cas la réaction ne fut que +; une fois elle a été fugace; deux fois on la retrouvait telle 5 et 7 jours après; une fois elle était encore telle le 6^e et le 12^e jour après son apparition, mais devenait ++ le 20^e jour; deux fois enfin on n'a pas eu l'occasion de reprendre de sang aux malades.

Dans 2 cas, la réactivation fut +++ d'emblée.

Dans 4 cas, la réactivation fut ++; trois fois elle s'accentua et devint +++.

Parmi les malades observés et qui donnèrent une réactivation positive, les uns étaient des héréditaires bien nets, d'autres présentaient des signes beaucoup moins caractéristiques. Nous trouvons un jeune homme dont le père et le grand-père étaient syphilitiques, et qui eut à 19 ans une crise d'épilepsie; une jeune fille dont les périostoses et les douleurs osseuses avaient été mises sur le compte du rhumatisme; un malade dont les dystrophies osseuses variées étaient intermédiaires entre l'achondroplasie et le rachitisme; une jeune femme atteinte depuis 4 ans d'attaques d'épilepsie; une jeune fille également épileptique; enfin toute une famille dont l'histoire vaut d'être signalée plus en détails.

Une jeune fille, qui présente de l'infantilisme plus un rétrécissement mitral typique, présente un Wassermann +++. M. Renaud a étendu ses recherches

à toute la famille : « La sœur aînée de cette fille, écrit-il, n'offre comme stigmate que de l'ensellure de la base du nez et un front bombé; la plus jeune, Jeanne, présente quelques malformations dentaires, un front bombé et une insuffisance mitrale; chez toutes deux le Wassermann est négatif. Le père de la malade nie toute spécificité; la mère présente sur chaque cornée un petit leucome et quelques malformations dentaires, son Wassermann est ++. Nous examinons encore un garçon de seize ans, frère du N° 1, qui présente une insuffisance mitrale. La mère a deux sœurs : la première (N° 6), Mme K..., dont le Wassermann est négatif, ne présente pas de stigmates nets; la seconde (N° 7), Mme C..., qui n'offre aucun stigmate, mais dont l'auscultation révèle un rétrécissement mitral et dont le Wassermann est +++. Nous tentons la réactivation chez les deux sœurs (N° 3 et 4), et chez la tante (N° 6). Chez cette dernière, nous n'obtenons aucun résultat; par contre, chez la sœur aînée, le Wassermann est + cinq jours après une injection de 20 centigrammes de « 606 », il est encore + le 17^e jour et devient ++ le 22^e jour; chez la sœur cadette, à qui l'on a ordonné de la solution biiodurée, le Wassermann devient +++ dix-sept jours après le commencement du traitement. »

On peut admettre avec l'auteur que :

Tous ces faits prouvent qu'une réaction négative ne doit pas faire repousser le diagnostic de syphilis héréditaire, même en l'absence de stigmates ou d'antécédents familiaux; mais ils montrent de plus tout le parti

que l'on peut tirer de la « réactivation biologique » pour rattacher à la syphilis des manifestations qui en semblent éloignées.

Mais la réactivation de la réaction de Wassermann a donné, entre les mains de M. Renaud, des résultats positifs, non seulement lorsque les malades présentèrent des stigmates acquis, reliquats d'accidents antérieurs, mais même lorsque les sujets n'offraient que des stigmates dystrophiques, teint terreux, déformations du crâne et du palais, infantilisme, etc. Et l'auteur de cette thèse rapporte six observations de dystrophiques purs dont la réaction de Wassermann primitivement négative a pu être réactivée.

En somme, la réactivation de la réaction de Wassermann s'explique aisément si l'on admet que le sérodiagnostic positif de la syphilis est dû à des anticorps libres circulant dans le sang; si l'on considère que la réaction de Wassermann est réellement un phénomène de Bordet et Gengou, une véritable déviation du complément.

Lorsque la syphilis est ancienne, ou bien qu'elle a été traitée, ou bien encore qu'elle est essentiellement bénigne, les tréponèmes restent cachés en quelque point de l'organisme. Leur peu d'activité ne met pas en jeu les réactions défensives des humeurs. Le sang ne transporte plus de toxines, il ne contient pas davantage d'anticorps. Mais comme MM. Bergeron et Jouffray le remarquèrent dans leur travail récent, un début de traitement a pour effet de détruire un certain nombre de tréponèmes. Les toxines que leur destruc-

tion met en liberté sont rejetées dans le sang, la production d'anticorps reprend aussitôt. La réactivation est obtenue, la réaction de Wassermann redevient positive.

Dans certains cas, la réactivation du Wassermann tarde à apparaître. MM. Bergeron et Jouffray en donnent l'explication suivante. Un traitement trop énergique, disent-ils, a détruit une trop grande quantité de spirochètes, la production des anticorps est inférieure à la production des toxines. Il n'y a donc pas d'anticorps *libres* dans le sang et tous ceux qui s'y trouvaient sont combinés. Dans ce cas, la réaction de Wassermann reste négative. Mais il suffit de suspendre tout traitement et de faire plus tard une nouvelle réaction; la quantité des toxines n'a pu s'accroître, les anticorps sont de nouveau en excès, et le Wassermann redevient positif.

Sans doute, nous l'avons exposé au début de ce travail, la théorie, relative à la réaction de Wassermann, que nous venons d'exposer a été vivement attaquée et beaucoup d'auteurs se refusent à considérer que cette réaction soit due à la fixation des anticorps du sang sur l'antigène syphilitique. Il nous suffit que la réaction de Wassermann donne, *en pratique*, des résultats satisfaisants, et l'explication théorique qu'on a cru devoir lui trouver, est, à nos yeux, comme aux yeux des cliniciens innombrables qui y ont recours, chose en somme secondaire.

CHAPITRE III

La réactivation du Wassermann par les injections de soufre et de mercure colloïdaux.

En ces derniers temps, MM. Bergeron et Jouffray, ont proposé un *nouveau procédé* de réactivation de la réaction de Wassermann. Ils ont eu recours, non plus à une injection de salsarsan, non plus à l'hectine, ou à un traitement mercuriel plus ou moins prolongé, mais à une courte série *d'injections intra-musculaires de soufre et de mercure colloïdaux*.

L'emploi des injections intra-musculaires de mercure aura, nous l'avons déjà signalé, aux yeux de certains syphiligraphes, l'avantage de ne pas faire courir aux malades le risque, si minime soit-il, d'une injection intra-veineuse. Sans doute ce risque est à nos yeux tout à fait insignifiant, et nous n'hésitons pas dans un but thérapeutique, à recourir aux injections intra-veineuses. Mais enfin, certains médecins plus timorés, seront peut-être bien aise, de ne pas soumettre leurs patients, dans un but de diagnostic, à une épreuve qu'ils jugent, à tort, nous le croyons, un peu audacieuse.

L'arsenic, et spécialement le néo-arséno-benzol, est

un excellent médicament anti-syphilitique. Manié avec prudence, il nous paraît actuellement, sans danger. Mais dans le but précis que nous nous proposons, il a peut-être, un inconvénient qui réside justement, dans son activité même.

Dans quelques cas, en effet, son action s'est montrée suffisamment énergique, pour faire disparaître, avec une rapidité très grande, le caractère positif de la réaction de Wassermann. Nous craignons que parfois, dans les tentatives de réactivation, par ce produit, les échecs aient été dûs à la trop parfaite efficacité du médicament.

L'adjonction du soufre au mercure, a été proposé dans un but thérapeutique, par MM. Lœper, Bergeron et Vahram qui ont dans le *Progrès Médical*, donné le détail de succès qu'il leur avait procurés. Dans leurs essais de réactivation, MM. Bergeron et Jouffray, ont, eux aussi, usé de ce complexe médicamenteux, et ils donnent de l'adjonction du soufre au mercure les motifs qui suivent :

Jadis, plus encore qu'à notre époque, les médecins envoyaient volontiers aux eaux sulfureuses les syphilitiques qu'ils venaient de traiter. Les uns étaient dirigés vers les sources parce que leurs lésions restaient atones, insensibles à l'action du médicament, après avoir, tout d'abord, régressé sous l'influence du mercure. Les autres étaient de vieux vérolés que la médication avait guéris, en apparence. Mais les premiers, comme les seconds, voyaient leur diathèse syphilitique (comme on disait alors) se réveiller sous l'influence de la cure ther-

male. Les lésions cessaient d'être atones, les vieux vérolés, qui se croyaient guéris, présentaient bientôt des accidents cutanés dont la nature était certaine. Le soufre « extériorisait », pour ainsi parler, la maladie. Les thérapeutes s'en réjouissaient, estimant que le traitement mercuriel prendrait une activité nouvelle après la cure sulfureuse.

Nous nous sommes souvenus de cette action du soufre sur la vérole, et ne pouvant, décemment, envoyer nos malades aux eaux dans un but de diagnostic, nous avons, tout simplement, joint le métalloïde au métal, dans la même piqûre.

La *technique* suivie par MM. Bergeron et Jouffray, qui est celle que nous avons nous-même adopté dans nos essais personnels, est la suivante : Nous faisons en premier lieu une injection intra-musculaire de un quart de milligramme de soufre et de un milligramme de mercure colloïdaux, répartis dans un centimètre cube de liquide. Cette injection est répétée 3 jours plus tard. Puis, ensuite, nous faisons 3 injections d'une dose double de soufre et de mercure, en gardant toujours, entre chaque piqûre, un intervalle de 3 jours francs. 15 jours après la fin de cette ébauche de traitement, nous pratiquons la réaction de Wassermann.

Il arrive souvent alors, que cette réaction donne un résultat tout à fait positif. La réactivation est d'ores et déjà obtenue. Mais dans les cas où la réaction fournit un résultat négatif nous attendons encore quelques jours avant de faire un nouveau Wassermann. Parfois, ce second examen apporte un résultat positif : on se

trouve en présence de ce que nous avons appelé la *réactivation tardive du Wassermann*.

Il se peut, aussi, que ce second Wassermann soit, derechef, négatif. On doit patienter 8 jours et faire une troisième réaction. Il est arrivé, en effet, que la réactivation ait mis un mois et même 6 semaines avant de se produire. Nous croyons qu'il est inutile d'attendre davantage, et de soumettre le malade à plus d'une cinquième prise de sang. Toute réactivation, qui n'a pas été obtenue au bout de 6 semaines, ne se produira plus.

Les résultats positifs obtenus par MM. Bergeron et Jouffray sont les suivants : Leurs cinq premières observations ont trait à des malades qui présentaient des signes évidents de syphilis, chancre encore persistant, roséole, gommès du tibia, iritis et même paralysie générale. Leur réaction de Wassermann n'était que faiblement positive : la réactivation leur a donné une réaction ultra-positive.

Quinze autres individus avaient, eux aussi, un Wassermann faiblement positif, mais leurs maladies n'étaient pas de celles que l'on a, d'ordinaire, coutume de rattacher à la vérole. Les uns étaient des hépatiques à gros foie, des néphrétiques, des hémiplegiques; les autres étaient atteints de lésions pulmonaires non tuberculeuses, d'affections du cœur, du péricarde, des vaisseaux, de rhumatisme chronique; enfin, les deux dernières étaient des femmes suspectes de vérole, à cause de fausses couches multiples. Par scrupule, nous n'avons pas voulu nous contenter de l'indication fournie par leur Wassermann faiblement positif; nous en avons

tenté la réactivation. Ces quinze malades nous ont, finalement, donné une réaction de Wassermann ultra-positive qui a pleinement confirmé notre impression première.

Le dernier groupe, de seize observations, est plus intéressant encore. Tous les malades qui le constituent avaient une réaction de Wassermann négative ou simplement suspecte. Dans cinq cas, l'épreuve de laboratoire était en désaccord avec la clinique. Une femme, qui présentait des crises gastriques tabétiques, avait un Wassermann négatif, dans le sang comme dans le liquide céphalo-rachidien; deux aortiques, un malade atteint d'ulcération du voile du palais qui avait abrasé la luvette, avait un Wassermann négatif. Tous, après réactivation, ont eu un Wassermann très nettement positif.

Les onze derniers sujets étaient atteints d'affections variées, dilatation des bronches, néphrite chronique, néoplasme utérin, céphalée persistante, rhinite, glaucome, périphlébite, qui peuvent, sans doute, être conditionnées par une syphilis antérieure. Encore, est-on en droit d'exiger la preuve que cette syphilis a bien existé. La réactivation du Wassermann est venue, dans tous ces cas, apporter le témoignage attendu.

Dans la grande majorité de ces cas, la réactivation du Wassermann a été plutôt rapide et s'est faite du 15^e au 21^e jour. Cependant, dans trois cas, la réactivation du Wassermann a été au contraire tout à fait tardive. Une malade, atteinte de néphrite chronique, traitée par le soufre-hydrargyre, à partir du 30 septembre, a pré-

senté une réaction de Wassermann négative, les 7 et 14 octobre. Cette réaction n'a été positive que le 4 novembre. Une autre femme, cancéreuse, avait, après traitement, un Wassermann négatif le 8 juillet; il n'a été trouvé positif que le 26 août; un homme, atteint de rhumatisme chronique et dont l'enfant était arriéré, avait, aussi, une réaction de Wassermann négative, le 10 novembre, après traitement. Cette réaction, toujours négative le 9 et le 16 décembre, devint ultra-positive le 23 décembre.

Observations personnelles.

Nous donnerons maintenant, après avoir achevé l'étude critique de la réactivation de la réaction de Wassermann, le résultat de nos observations personnelles.

Les 14 premières ont trait à des malades dont la syphilis était connue, ou bien qui présentaient des signes indubitables de syphilis. Dans tous ces cas la réactivation a été obtenue. Nous avons joint les cas de Wassermann suspect et même faiblement positif, aux cas de Wassermann franchement négatifs, car nous croyons qu'une réaction douteuse ou même partiellement positive, doit toujours provoquer un essai de réactivation.

Quelques-unes de nos réactivations ont été rapides. Nos cas X et XI par exemple, nous ont donné un résultat positif dès le 7^e jour, mais d'autres cas nous ont au contraire fourni des réactions extrêmement tardives. (Obs. II, VIII, IX).

Voici le détail de nos cas :

Le nombre des injections de soufre et mercure a été de 5 dans tous les cas où il n'est pas spécifié.

Obs. I. — M., 60 ans. Ectasie de l'aorte, néphrite. W. suspect le 23 juillet. W. +++ le 5 août.

Obs. II. — Mme B..., 38 ans. Syphilis ancienne connue. Plusieurs fausses couches. W. faiblement positif le 24 juin. W. ++++ (ultra positif) le 8 août.

Obs. III. — Mme D..., 33 ans. Gommès syphilitiques de la jambe droite. W. faiblement positif le 28 juillet. W. ++ le 14 août.

Obs. IV. — Mme G..., 60 ans. Glaucome, chorioretinite syphilitique, céphalée. W. négatif le 10 juin. W. +++ le 30 juin.

Obs. V. — Mme V..., 32 ans. Rhinite spécifique, céphalée violente, plusieurs fausses couches. W. négatif le 3 juillet. W. ++++ le 28 juillet.

Obs. VI. — M. Du..., 51 ans. Chancre induré récent. W. faiblement positif le 23 septembre. W. +++ le 14 octobre.

Obs. VII. — M. Th..., 52 ans. Syphilome ulcéré de la langue. W. suspect le 9 septembre. W. ++++ le 29 septembre.

Obs. VIII. — M. Br..., 43 ans. Hémiplégie gauche légère. W. faiblement positif le 24 septembre. W. ++++ le 4 novembre.

Obs. IX. — Ha..., Aortite, laryngite probablement syphilitique. W. faiblement positif le 20 mai. W. +++ le 8 juillet. W. ++++ le 14 octobre.

Obs. X. — Val..., 56 ans. Tabès. Crises gastriques. W. négatif dans le sang le 26 août. W. négatif dans le liquide céphalo-rachidien le 26 août. W. +++ dans le sang le 2 septembre.

Obs. XI. — M..., Ulcération syphilitique du voile du palais. W. négatif le 2 septembre 1916. W. positif le 9 septembre. Le malade n'a reçu que 3 injections de soufre-mercure.

Obs. XII. — Com..., Paraplégie d'origine syphilitique. W. négatif dans le sang le 15 décembre. W. négatif le 5 janvier. (Après 4 piqûres). W. ++ le 10 février après 10 autres piqûres.

Obs. XIII. — Mme Ma... Le mari de cette femme, est soigné pour tabès dans un hôpital militaire. Elle a eu une fille de 15 ans morte d'hémiplégie à l'hôpital Boucicaut; le liquide céphalo-rachidien de cette enfant avait donné un W. ++++; à l'autopsie hémorragie cérébrale. Un fils Robert Ma..., de 12 ans a le facies hérédosyphilitique; son W. est ultra-positif. Une fille de 14 ans, Suzanne Ma... avec W. suspect. W. suspect le 5 janvier. W. ++++ le 19 janvier.

Obs. XIV. — Fis..., 52 ans. Bronchite chronique. W. négatif le 24 mars. W. ++++ le 30 mars.

Obs. XV. — Ma..., 40 ans. Aortite chronique; dilatation très grande de l'aorte constatée à la radioscopie.

Plusieurs réactions de W. négatives, la dernière est pratiquée le 15 mars. W. +++ le 22 mars.

Notre seizième cas est un exemple de non réactivation. Il s'agit de Suzanne Ma..., la fille de la femme qui fait l'objet de notre treizième observation. Cette enfant de 14 ans n'a pu être réactivée, mais un seul examen a été fait, et si l'épreuve avait été poursuivie, elle aurait peut-être conduit à un résultat différent.

Obs. XVI. — Suzanne Ma..., 14 ans. Aucune tare apparente (fille de Ma..., observation XIII). 5 janvier, W. suspect. 19 janvier W. négatif.

Notre dernière série d'observations porte sur un certain nombre de sujets dont la syphilis était moins certaine. Il existait, pour la plupart d'entre eux, de véhémentes présomptions de contamination antérieure par le tréponème pâle, mais aucune preuve clinique certaine ne pouvait être apportée.

A vrai dire, la femme d'un paralytique général, de malheureuses femmes qui ont plusieurs fausses couches successives, le père d'un enfant qui présente l'aspect d'un syphilitique héréditaire, ayant un Wassermann positif sont légitimement soupçonnables de vérole. Mais à côté d'eux nous avons un cas de maladie de Bright, à la vérité chez une femme de 30 ans qui n'avait dans ses commémoratifs aucune infection aiguë de quelque importance, et qui malgré une bronchite n'était pas tuberculeuse, et un cas de néoplasme utérin survenu chez une femme également jeune. Ces deux cas, à première vue, ne semblent pas devoir être rapportés à la syphilis. Loin de nous d'ailleurs la pensée de proclamer que le cancer est dû à la syphilis parce que nous avons pu, par la réactivation, produire chez une femme épithéliomateuse une réaction de Wassermann positif. Du moins nous estimons que cette réactivation a témoigné que cette néoplasie avait évolué sur un terrain antérieurement syphilitisé.

Nous avons encore observé des réactivations tardives. Mais pour l'observation XXI, il n'a pas été fait de réaction de Wassermann entre le 14 octobre et le 4 novembre, pour l'observation XXIV entre le 19 janvier et le 2 mars. Nous ne pouvons donc affirmer que la réacti-

vation ait été aussi tardive qu'il peut le sembler à première vue.

Obs. XVII. — L... Eugénie, 38 ans. Fausses couches successives. Wassermann faiblement positif le 5 février. W. ++++ le 14 février.

Obs. XVIII. — Jo... Marie-Louise, 38 ans. Hépatite chronique à gros foie pyopneumothorax tuberculeux. Le mari est paralytique général. Wassermann faiblement positif le 15 avril. W. +++ le 20 mai.

Obs. XIX. — Carp... Georgine, 33 ans. Néoplasme de l'utérus. W. négatif suspect le 3 juillet. W. +++ le 26 août.

Obs. XX. — Cond... Juliette, 4 fausses couches. Dilatation des bronches. W. faiblement positif le 9 septembre. W. +++ le 16 septembre.

Obs. XXI. — M... Jeanne, 30 ans. Néphrite chronique albuminurique. Bronchite. W. négatif le 30 septembre. W. négatif après réactivation le 7 octobre. W. négatif le 14 octobre, W. +++ le 4 novembre.

Obs. XXII. — Leg... Henriette, 24 ans. Grossesse de 6 mois 1/2, fausses couches antérieures. W. négatif suspect le 23 novembre. W. +++ le 2 décembre.

Obs. XXIII. — Bay... Monoplégie brachiale; sœur de la malade de l'observation XVI. W. faiblement positif le 5 janvier. W. +++ le 24 février.

Obs. XXIV. — Bel... 8 fausses couches; nez en lorgnette. W. faiblement positif le 19 janvier. W. ++++ le 2 mars.

Obs. XXV. — Cap... L. Céphalée nocturne, vertiges; le fils qui présente l'aspect d'un syphilitique héréditaire (crâne olympien) a un W. ++. W. négatif le 20 juillet. W. +++ le 30 juillet.

CHAPITRE IV

Peut-on réactiver le Wassermann par l'injection de métaux colloïdaux?

Tous les auteurs qui ont étudié la réactivation de la réaction de Wassermann, s'entendaient, jusqu'à ces derniers temps, pour affirmer que cette réactivation ne pouvait s'obtenir que par l'injection de sels mercuriels ou de sels arsenicaux. Ils considéraient la réactivation comme spécifique. Et dès le début, M. Milian insistait, avec beaucoup de netteté, sur ce caractère du phénomène qu'il venait de mettre en évidence.

Récemment cependant M. Picado communiquait à la Société de Biologie sous le titre *Influence des injections intra-veineuses de collargol sur la réaction de Wassermann* la note que nous donnons ci-dessous d'après le compte rendu de la Société.

« La réaction de Wassermann est un phénomène essentiellement colloïdal et il m'a paru intéressant de rechercher l'influence que pourraient exercer sur cette réaction des injections intra-veineuses de substances colloïdales.

« J'ai commencé ces recherches avec le collargol

(Poulenc) et l'électrargol (Clin). Elles m'ont donné les résultats suivants :

A. — Sujet avec antécédents syphilitiques et qui a été traité, il y a plusieurs mois, par le salvarsan (606). La réaction de Wassermann est négative; on lui injecte une ampoule de 10 centimètres cubes d'électrargol. 24 heures plus tard on répète la même injection. Le jour suivant on pratique la réaction de Wassermann qui, cette fois, donne des résultats, nettement positifs.

B. — Sujet sans antécédents syphilitiques. Ne présente pas de signes cliniques de cette maladie. La réaction de Wassermann est négative. On injecte deux ampoules de 10 centimètres cubes chacune de collargol (Poulenc) à 24 heures d'intervalle. Le lendemain de la dernière injection la réaction de Wassermann est devenue positive.

C. — Sujet avec antécédents syphilitiques. La réaction de Wassermann est positive. Elle devient négative après 2 injections d'électrargol (Clin) pratiquées comme dans les 2 cas antérieurs.

D. — Dans 3 autres cas, étudiés dans les mêmes conditions, la réaction ne souffre aucune perturbation.

« *Conclusions.* — Les injections intra-veineuses d'argent colloïdal influencent la réaction de Wassermann dans certains cas, soit par réactivation, soit par inhibition. Elles peuvent même la faire apparaître chez les sujets normaux. Il est donc nécessaire, pour éviter les

erreurs possibles causées par le traitement médical, de ne pratiquer la réaction de Wassermann que sur des sujets n'ayant été soumis à aucun traitement médicamenteux récent ».

Les constatations de M. Picado étaient troublantes. Elles étaient de nature à porter, non seulement sur la réactivation du Wassermann mais sur la réaction elle-même, une redoutable suspicion. Cependant un fait paraissait assez étrange dans la communication de M. Picado; c'est que tantôt l'injection de métaux colloïdaux avait réactivé le Wassermann, tantôt au contraire elle transformait une réaction positive en réaction négative.

Il nous a paru dans ces conditions que les observations de M. Picado nécessitaient des recherches de contrôle.

Nous avons pu, avec l'aide de MM. Bergeron et Vahram réunir les 13 cas que voici qui sont *13 échecs de réactivation par les métaux colloïdaux*.

Les 5 premiers d'entre eux se rapportent à des malades dont la syphilis nous a paru plus que probable, bien que leur Wassermann eut été négatif.

Les 8 derniers malades avaient des affections variées. Il est très vraisemblable que certains d'entre eux sont des syhilitiques latents mais nous n'avons pu en apporter la preuve qui aurait pu être fournie par une réactivation véritable du Wassermann au moyen du soufre-mercure. Nous n'avons, à notre grand regret, pas eu le temps de faire cette vérification.

Cas I. — L..., femme, 41 ans, fausses couches, céphalée. W. négatif, 2 injections intra-musculaires. W. négatif le 4 mai.

Cas II. — M..., homme, 48 ans. Aortite, paludisme récent. W. négatif, 3 injections intra-veineuses. W. négatif le 23 janvier.

Cas III. — Ra..., femme, 38 ans, Syphilis ancienne connue, pas d'accident actuel. W. négatif, 2 injections intra-veineuses, W. négatif le 23 juin.

Cas IV. — Le..., homme, 62 ans. Périostite syphilitique. W. négatif, 2 injections intra-veineuses. W. négatif le 30 juin.

Cas V. — Sab..., homme, 45 ans, aortite. W. négatif, 2 injections intra-veineuses. W. négatif le 4 mai.

Cas VI. — O..., homme, 27 ans, adénopathie. W. négatif, 2 injections intra-musculaires. W. négatif le 12 mai.

Cas VII. — F..., homme, 50 ans, néphrite chronique. W. négatif, 2 injections intra-musculaires. W. négatif le 1^{er} juin.

Cas VIII. — A..., femme, 38 ans, céphalée nocturne. W. négatif, 2 injections intra-veineuses. W. négatif le 16 juin.

Cas IX. — B..., femme, 29 ans, adénopathie. W. négatif, 2 injections intra-veineuses. W. négatif le 16 juin.

Cas X. — L..., femme, 49 ans, troubles psychiques; angine à répétition. W. négatif, 2 injections intra-musculaires. W. négatif le 23 juin.

Cas XI. — B..., homme, 52 ans, céphalée persistante. W. négatif, 3 injections intra-veineuses. W. négatif le 23 juin.

Cas XII. — R..., femme, 35 ans, névralgies sciatiques. W. négatif, 3 injections intra-veineuses. W. négatif le 30 juin.

Cas XIII. — M..., homme, 60 ans, lésion mitrale. W. négatif, 2 injections intra-musculaires. W. négatif le 30 juin.

Les injections ont toujours été pratiquées avec une ampoule de 10 centimètres cubes d'électrargol lorsqu'elles étaient intra-musculaires et avec une ampoule de 2 centimètres cubes lorsqu'elles étaient intra-veineuses.

Les injections étaient faites tous les 2 jours et, afin de nous mettre en des conditions d'expérience identiques à celles de M. Picado, nous avons pratiqué la prise de sang pour le Wassermann le lendemain ou le surlendemain de la dernière piqûre.

Nous n'avons en *aucun cas* constaté une seule ébauche de réactivation de la réaction de Wassermann à la suite d'injections intra-musculaires ou intra-veineuses d'électrargol.

Nous ne pouvons nous expliquer le désaccord qui existe entre les résultats de M. Picado et les nôtres car nous ignorons de quelle méthode il s'est servi pour réaliser ses réactions de Wassermann. Mais nous tenons, du moins, à rappeler ici ce que nous disions en commençant ce travail.

Nous avons toujours suivi la méthode primitive de Wassermann; nous nous sommes toujours servi de l'antigène de foie hérédosyphilitique et nous avons toujours employé, dans le deuxième temps de la réaction,

une dose d'hémolysine égale au double de la quantité minima nécessaire pour provoquer l'hémolyse.

Nous avons voulu nous prémunir contre toute *fausse* réaction de Wassermann et nous espérons y avoir réussi.

Parvenu au terme de notre travail, nous nous croyons en droit d'en tirer les conclusions suivantes :

CONCLUSIONS

I. — La réaction de Wassermann qui est presque toujours positive dans la syphilis secondaire non traitée, ne permet déjà plus d'affirmer avec exactitude, le diagnostic de syphilis tertiaire, car elle est négative au moins dans 20 p. 100 de ces cas.

Très précieuse également, pour dépister la syphilis latente, elle demeure cependant encore plus fréquemment négative.

Toutes les méthodes plus sensibles de séro-diagnostic de la syphilis présentant des inconvénients réels, *la réactivation biologique de la réaction de Wassermann* est indiquée chaque fois que le médecin soupçonne la syphilis, chez son malade, en dépit d'une réaction de Wassermann négative antérieure.

II. — La réactivation biologique du Wassermann peut être obtenue par le traitement arsenical comme par le traitement mercuriel. Mais l'emploi des injections intra-musculaires de *soufre-hydrargyre* nous paraît plus particulièrement indiqué. Il a donné, entre nos mains, de très bons résultats.

III. — Les injections de métaux colloïdaux ne nous ont pas paru modifier le sens de la véritable réaction de Wassermann. Elles sont donc sans action réelle sur sa réactivation.

Vu : le Président,
LETULLE

Vu : Pour le Doyen, l'Assesseur,
G. POUCHET

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Bar et Daunay. — Recherches sur le séro-diagnostic de la syphilis chez la femme enceinte et l'enfant nouveau-né (*l'Obstétrique*, 1909, p. 1, 192, 260).
- Bar. — Résultats fournis par le salvarsan à la clinique Tarnier (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1911, p. 199).
- Daunay. — Réaction de Wassermann chez la femme enceinte (*Archives mensuelles d'Obstétrique et de Gynécologie*, avril 1912, p. 320).
- Fournier Edmond. — *Stigmata dystrophiques de l'hérédosyphilis*.
- Gennerich. — *Medicinische Klinik*, novembre 1910.
- Joltrain. — Valeur sémiologique de la réaction de Wassermann (*Paris médical*, 4 mars 1911).
- *Nouvelles méthodes de séro-diagnostic*, 1911. Maloine, éditeur.
- Letulle et Bergeron. — Réaction de Wassermann et syphilis latentes au cours des cirrhoses et des néphrites chroniques (*Presse médicale*, 21 sept. 1912).
- La réaction de Wassermann comme moyen de recherche de la syphilis latente. *Acad. de Méd.*, 11 avril 1911.
- Réaction de Wassermann chez les tuberculeux pulmonaires. *Acad. de Méd.*, 21 avril 1914.
- La réaction de Wassermann dans les maladies chroniques. *Acad. de Méd.*, 22 février 1916.
- Lœper, Bergeron, Vahram. — Syphilis et rhumatisme. La

médication sulfo-hydragyrique (*Le Progrès médical*, 10 juillet 1916, p. 117).

Milian. — Réactivation biologique de la réaction de Wassermann (*Bulletin de la Société de Dermatologie*, décembre 1910, mars et juillet 1911. *Paris médical*, août 1911).

Milian et Girauld. — Réactivation biologique de la réaction de Wassermann (*Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 29 décembre 1911).

Nicolas et Charlet. — A propos de la réactivation de la réaction de Wassermann (*Lyon médical*, 30 juin 1912).

Petges. — A propos de la réactivation biologique de la réaction de Wassermann (*Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 11 février 1912).

Picado. — Influence des injections intra-veineuses de collargol sur la réaction de Wassermann (Société de Biologie, séance du 31 mars 1917).

Renaud. — *De la réactivation biologique de la réaction de Wassermann* (Thèse de Paris, 1912).

Voisin. — Réactivation biologique par l'hectine (*Paris médical*, 23 mars 1912).

COULOMMIERS

Imprimerie DESSAINT et C^{ie}.
